

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Corpo Editorial :

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores : Daniel de Santi

Julia Movilla

Paulo Mattos

Juliana Lanini

Supervisão Geral: E A Carlini

CEBRID



CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas
Psicotrópicas

Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Editorial: Mudanças no MMA – Novos Tempos?

No último dia 27 de maio Carlos Minc assumiu o Ministério do Meio Ambiente, em substituição à ex-ministra Marina Silva. Esta mudança pode ter repercussões na comunidade científica envolvida com o estudo de plantas medicinais, uma vez que o CGEN está vinculado a este ministério. O que se espera é que, a partir de agora, haja uma maior flexibilidade nas discussões sobre o projeto de lei de biodiversidade, que dispõe sobre a coleta de material biológico e acesso aos recursos genéticos para pesquisa científica ou tecnológica, entre outros pontos importantes. A comunidade científica, diretamente envolvida com este tema, deveria ser ouvida de tal maneira que importantes projetos de pesquisa não sejam interrompidos, causando prejuízos para o desenvolvimento científico do país. É desejo de todos que haja equilíbrio e bom senso nas negociações em busca de um denominador comum que atenda aos interesses de todas as partes envolvidas com este tema.

Este assunto será debatido em dois importantes encontros científicos que ocorrerão nos próximos meses: na 60ª Reunião da SBPC (julho de 2008 / Campinas –SP) e durante o XX Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil (setembro de 2008/São Paulo – Capital).

Em tempo: A Casa Civil prorrogou até 13 de julho o prazo da consulta pública ao anteprojeto de Lei da Biodiversidade. Temos, portanto, uma grande oportunidade de manifestar as nossas opiniões a respeito deste assunto.

Maiores informações a respeito no site
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/consulta_publica/consulta.htm

ALERTA Pacientes transplantados: risco de rejeição causada por fitoterápicos

A biodisponibilidade de medicamentos imunossuppressores (usados para evitar rejeições em pacientes transplantados) pode ser comprometida pelo uso de alguns fitoterápicos, devido a ação destes sobre as enzimas do citocromo P450 (CYP), envolvidas no metabolismo de grande parte dos medicamentos tomados por via oral. Numa revisão recente (2008) da literatura, foram listados 37 produtos de origem vegetal (entre suplementos alimentares e fitoterápicos) que alteram a atividade dessas enzimas. Entre os fitoterápicos mencionados, está a erva de São João (*Hypericum perforatum*), que aumenta a atividade do CYP 3A4 e, conseqüentemente, reduz a ação dos medicamentos que passam por essa via metabólica. Já outras plantas, como a camomila (*Matricaria recutita*), inibem o CYP 3A4, aumentam a biodisponibilidade de alguns medicamentos e, claro, potencializam seus efeitos tóxicos. Fique de olho!

NOWACK, R. – Review Article: Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John's Wort – and beyond! **Nephrology** 13: 337-347, 2008

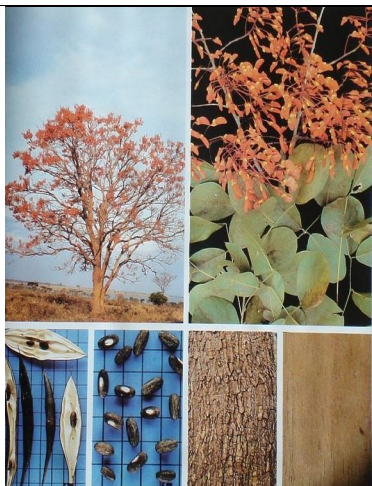
1. Planta em Foco

Erythrina mulungu Mart. Ex Benth.

Árvore eminentemente ornamental, utilizada para a arborização de jardins e parques.

Na época da floração perde quase totalmente as folhas, cobrindo-se de flores intensamente rubras.

Floresce nos meses de Junho e Julho.



Nome científico: *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth.

Nomes populares: mulungú, eritrina, amansa-senhor, capa-homem, murungu.

Usos populares: O decocto da casca, flores, fruto e sementes são utilizados como analgésico (dores musculares e reumáticas), antiasmático, calmante, diurético, para combater a insônia, para casos de histeria, para males do fígado, neurose e palpitações, entre outros. Deve ser usado com cuidado pois, em excesso, pode causar alucinações.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Alcalóides do mulungú são testados em modelos de ansiedade.

FLAUSINO JR, O.A.; PEREIRA, A.M.; BOLZANI, V.S.; NUNES-DE-SOUZA, R. L. – Effects of Erythrinian Alkaloids Isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in Mice Submitted to Animal Models of Anxiety. **Biol. Pharm. Bull.** **30**(2): 375–378, 2007.

Três alcalóides extraídos das flores de mulungu foram testados em dois modelos pré-clínicos de ansiedade. Camundongos receberam por via oral os diferentes alcalóides e foram testados em dois modelos de avaliação da ansiedade (labirinto em cruz elevada e modelo de transição claro-escuro). Dos três alcalóides testados, o primeiro aumentou o tempo que os animais permaneciam no compartimento claro e o segundo aumentou o número de transições entre o compartimento claro e escuro, além de aumentar tempo de permanência no compartimento claro, indicando um efeito destes dois componentes semelhante ao das substâncias ansiolíticas. O terceiro alcalóide, por sua vez, não modificou a resposta comportamental em nenhuma das doses testadas. Os resultados sugerem que os dois primeiros alcalóides testados - eritravina e hidroxieritravina - podem ser responsáveis pelo

efeito ansiolítico provocado pelo extrato bruto de *Erythrina mulungu*.

b. Efeito antinociceptivo do mulungú

VASCONCELOS, S.M.M.; OLIVEIRA, G.R.; CARVALHO, M.M.; RODRIGUES, A.C. P.; SILVEIRA, E.R.; FONTELES, M.M.F.A.; SOUSA, F.C.F.O.; VIANA, G.S.B. – Antinociceptive Activities of the Hydroalcoholic Extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in Mice. **Biol. Pharm. Bull.** **26**(7): 946 – 949, 200

Este trabalho estudou o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico de duas espécies de *Erythrina*, a *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* em três modelos experimentais em camundongos onde a primeira apresentou uma atividade ligeiramente superior à atividade da *Erythrina mulungu* nas doses testadas no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético. No modelo de dor induzida por formalina (um agente nocivo/inflamatório) e no modelo de placa quente (estímulo térmico de alta intensidade), *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* apresentaram atividade antinociceptiva não revertida por naloxona, que é um antagonista do sistema opióide. Estes resultados indicam que os efeitos antinociceptivos de ambas as espécies de eritrina são independentes do sistema opióide.

c. Novos alcalóides

FLAUSINO JR., O.A.; SANTOS, L.A.A.V.; VERLI, H.; PEREIRA, A.M.; BOLZANI, V.S.; NUNES-DE-SOUZA, R.L. – Anxiolytic Effects of Erythrinian Alkaloids from *Erythrina mulungu*. **J. Nat. Prod.** **70**: 48-53, 2007.

Neste trabalho os autores isolaram e determinaram a estrutura de um novo alcalóide de *Erythrina mulungu*, a (+)-11R-hydroxyerythravine (1), além dos dois já conhecidos, (+)-erythravine (2) and (+)- R-hydroxyerysotrine (3) . Foi avaliada a atividade ansiolítica destas substâncias e os resultados indicaram que, no modelo de labirinto em T (modelo de ansiedade e de aprendizagem), os efeitos foram similares aos produzidos pelo Diazepam.

1.2 Outras Publicações

- ONUSIC, G.M.; NOGUEIRA, R.L.; PEREIRA, A.M.S.; VIANA, M.B. – Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** **35**: 473-477, 2002.
- VASCONCELOS, S.M.M.; LIMA, N.M.; SALES, G.T.M.; CUNHA, G.M.A.; AGUIAR, L.M.V.; SILVEIRA, E.R.; RODRIGUES, A.C.P.; MACEDO, D.S.; FONTELES, M.M.F.; SOUSA, F.C.F.; VIANA, G.S.B. – Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. **Journal of Ethnopharmacology** **110**: 271–274, 2007.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Reação Adversa nos EUA: caso de fotossensibilidade devido ao uso de suplementos naturais.

Uma americana de 32 anos apresentou quadro de fotossensibilidade, caracterizado por erupções cutâneas eritematosas e prurido nas partes expostas ao sol após o uso de um complemento dietético à base de ginseng, goldenseal (*Hydrastis canadensis*, uma planta nativa do Canadá utilizada popularmente para diversos fins como, por exemplo, “males do fígado”, problemas digestivos e irritação ocular, além de ser utilizada pela medicina tradicional chinesa) e pólen de abelha. Apesar de não haver evidências sobre o perigo de cada componente isolado, a combinação dos três pode ter desencadeado a reação. A paciente voltou ao normal após a interrupção do tratamento e aplicação de corticosteróides.

PALANISAMY *et al.* – Photosensitivity reaction in a woman using an herbal supplement containing ginseng, goldenseal and bee pollen. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41(6): 865-867, 2003.

2.2. Remédio natural para emagrecimento e alterações no Sistema Nervoso Central.

Um estudo realizado no FDA MedWatch em 2005 encontrou 57 casos de reações adversas causadas pelo uso da *Ephedra sinica*. Esta planta tornou-se muito popular no mundo todo por volta dos anos 90, sendo usada como apoio em dietas de emagrecimento. Dos 57 casos relatados, 32 incluíam eventos psicóticos graves. Outros problemas encontrados foram quadros de depressão severa, alucinações, perturbações do sono e tentativas de suicídio. A causa de tais eventos pode estar relacionada à efedrina, que tem uma ação estimulante no SNC.

MAGLIONI *et al.* – Psychiatric Effects of Ephedra Use: An Analysis of Food and Drug Administration Reports of Adverse Events. *Am. J. Psychiatry* 162:189-191, 2005.

2.3. Uso de óleo de primula por gestante provocou petéquias, púrpuras e equimoses em feto.

Um neonato do sexo feminino, de 17 dias de vida desenvolveu petéquias e equimose purpúrea após uma gestação na qual a mãe havia ingerido óleo de primula para facilitar o futuro trabalho de parto.

Uma semana antes do nascimento, a mãe se auto-medicou, ingerindo 13 cápsulas de óleo de primula 500 mg/kg por via oral e vaginal (a frequência de administração não foi registrada) e também chá de framboesa.

O bebê nasceu com 38 semanas de gestação, e com 17 horas de vida desenvolveu equimoses difusas, petéquias nas extremidades, tronco, rosto e icterícia branda. O quadro de equimose resolveu-se aos 3 dias de vida e o de púrpura aos 5 dias, e então foi liberado da UTI. O autor comenta que o óleo de primula, quando ingerido no final da gestação, inibe a função plaquetária, resultando em púrpuras e petéquias. O autor também comenta que é muito comum seu uso para facilitar o trabalho de parto e que existem citações em literatura recomendando o uso do óleo de primula e chá de framboesa com a mesma finalidade para diminuir o sangramento, mas não existem estudos mostrando que não há riscos para o feto.

O óleo de primula contém uma série de ácidos graxos, entre eles o ômega 6, o ácido linolênico e linolêico. Estudos pré-clínicos e clínicos comprovaram que esses ácidos graxos diminuem a agregação plaquetária.

WEDIG, K.E.; WHITSETT, J.A. – Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *Journal of Pediatrics* 152 (1): 140, 2008.

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Uso indevido de fitoterápicos: substituição de folhas por raízes pode ser responsável por casos de hepatotoxicidade.

A sacaca - *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae) é uma planta nativa da região Amazônica cuja casca possui um histórico rico em benefícios terapêuticos. O uso indevido dessa planta (folhas ainda verdes com indicação de casca) levou a uma série de casos de hepatite tóxica. Em 2001, o hospital da UFRJ registrou um caso de falecimento em decorrência do uso da cróton. Em Belém, na década de 1990, muitos casos de hepatite tóxica foram registrados, ocorrendo casos de óbitos. O Hospital Universitário da Universidade Federal do Pará possui um histórico significativo de pessoas vitimadas por doenças do fígado, as quais estavam ingerindo folhas em dietas prolongadas de emagrecimento. Pesquisas mostram que folhas, especialmente quando ainda verdes, possuem componentes fitoquímicos de ação cancerígena em altas concentrações.

VEIGA JR. *et al.* – Medicinal Plants: Safe Cure? *Quim. Nova* 28(3): 519-528, 2005.

4. Mitos e Realidades

Manjeriço

O manjeriço é a erva das fábulas. Oriundo da Índia, o manjeriço grande é venerado como planta imbuída de essência divina (consagrada a Krishna e Vishnu) e, por isso, os hindus a escolheram para fazer sobre ela os

juramentos em tribunal; além disso, ela é colocada no peito dos mortos ou plantada ao redor dos túmulos, pois os hindus acreditavam ser esta planta o passaporte para o paraíso. Encontrou-se manjerição grande em volta do túmulo de Cristo depois da ressurreição, sendo este o motivo pelo qual algumas igrejas ortodoxas o usam para preparar a água benta e têm vasos embaixo dos altares. Em Creta, o manjerição simbolizava o amor banhado com lágrimas e na Itália era comum oferecer o manjerição à pessoa amada como prova de amor e fidelidade.

Em Minas Gerais era usado nos velórios por causa do seu cheiro. No Haiti acompanha a deusa pagã do amor, Erzulie, como uma poderosa proteção e as camponesas mexicanas muitas vezes trazem-no no bolso para atraírem o olhar de algum eventual apaixonado.

Será que algum apaixonado já utilizou esta planta?

5. Curiosidades

Existem relatos clínicos antigos a respeito de manifestações tóxicas produzidas pela aroeira *S. terebinthifolius*. Mathias e Almeida (1958), demonstraram que 2% da população apresentavam reações alérgicas ao contato com esta planta. Peckolt (1889) também comenta sobre a irritação e prurido da pele ao contato com folhas da planta.

No início do século passado, von Bassewitz (1904) analisando a moléstia da aroeira, observou intensa reação cutânea à exposição a uma planta que denominou como aroeira-folha-de-salço, ou corneiba ou ainda *Schinus antiarthritico* ou *Schinus therebinthifolio*, e narrou o seguinte fato:

“nesta phase assemelha-se o estado pathológico com a varíola, tornando-se possível o erro diagnóstico, como prova o seguinte caso trágico, que me foi relatado pelo enfermeiro-mór, pessoa merecedora de confiança. O caso se deu durante a última revolução, que devastou este Estado. Um soldado, mulato, pertencente a um corpo de brigada comandada pelo General X, tinha se recolhido de uma diligência que o separou do seu regimento por dias, dando logo parte de doente. Elle apresentou nessa ocasião no corpo um exanthema vesico-pustuloso e certa elevação térmica, queixando-se ao mesmo tempo de um abatimento profundo. O médico que o examinou e que tinha notícia da existência de alguns casos de varíola na próxima cidade de U, apressou-se a diagnosticar a moléstia do soldado de varíola grave confluyente, vulgo bexiga preta pelle de lixa, levando imediatamente esta notícia alarmante ao conhecimento do comandante superior, para este decretar as medidas sanitárias que o caso parecia reclamar. Esse militar velho, aplainou as dificuldades surgidas, mandando fuzilar o doente suspeito, ordenando a cremação do cadáver. Antes de effectuada esta última ordem, foi o cadáver da infeliz victima examinado por outro médico, practico velho, chegado na ocasião, que verificou tratar-se apenas de um caso da moléstia de aroeira! Effectivamente ficou comprovado que

o supposto varioloso tinha conthrahido a dermatite, causa indirecta de sua morte, 4 dias antes, na occasião de banhar-se a sombra de uma copa da aroeira salço.”

Nota do Planfavi: Tratava-se, na realidade, de um caso de irritação cutânea provocada pela aroeira e que foi confundida com a varíola, muito comum na época, culminando na morte do soldado.

6. PLAN-NEWS

6.1. Fitofarmacovigilância na Itália: quem procura acha

O sistema de farmacovigilância italiano vem desenvolvendo programas a fim de identificar e quantificar relatos de problemas (reações adversas, intoxicações e interações medicamentosas) relacionados a produtos fitoterápicos. De abril de 2002 a março de 2007 já foram notificados 233 casos, sendo que 35% foram graves o suficiente para levar a vítima para o hospital e 2 casos resultaram em óbito. A eficácia dos produtos fitoterápicos é algo indiscutível, porém ainda há um longo caminho a ser percorrido na elucidação dos mecanismos de ação e riscos inerentes ao seu uso. O estímulo à “denúncia” e a desmistificação de que “se é natural não faz mal” são os primeiros passos para um uso seguro e racional desses medicamentos.

Tanto lá como aqui!!

MENNITI-IPPOLITO, F.; MAZZANTI, G.; SANTUCCIO, C.; ANGELA MORO, P.; CALAPAI, G.; FIRENZUOLI, F.; VALERI, A.; RASCHETTI, R. – Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008.

6.2. Está chegando:

O segundo semestre se aproxima e teremos uma agenda cheia de eventos. Anote em sua agenda e veja o site

- **XXIII Reunião da FesBE** - 20 a 23 de agosto – Águas de Lindóia – SP
- **XX Simpósio de Plantas Mediciniais** – 16 a 19 de setembro - SP
- **40º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental** – 16 a 19 de outubro - Águas de Lindóia - SP

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

IMPRESSO